

## 論文要旨等報告書

氏	金田 祥弘
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 3 8 4 0 号
学位授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	シェーグレン症候群患者の口唇腺における抗菌ペプチドデフェンシンの発現パターンについて

論文審査委員 教授 高柴 正悟 教授 皆木 省吾 准教授 目瀬 浩

### 学位論文内容の要旨

#### <緒言>

シェーグレン症候群は代表的な自己免疫疾患のひとつで、原因は遺伝的要因やウイルスなどの環境要因、免疫異常、女性ホルモンの影響などが関係しているといわれているが詳細は不明である。そのため、診断は複雑で治療も対症療法中心であり、有効な治療法は確立されていない。シェーグレン症候群に罹患すると、涙腺や唾液腺などの外分泌腺に炎症をきたし、その結果眼や口の乾燥といった症状が現れる。また、病気の進行に伴い関節痛や皮膚症状、神経症状などさまざまな症状が出現し、慢性関節リウマチや全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病を合併することもある。現在、日本では 1999 年厚生省改訂の診断基準が用いられているが、アメリカやヨーロッパでは 2002 年に American- European Consensus Group によって提唱された診断基準が用いられており、日本の診断基準とは異なっている。2つの診断基準は多くの点で異なるが、両者に共通するのは唾液腺生検が診断において最重要であるとされているところである。

一方、上皮型抗菌ペプチドの一種であるヒト  $\beta$  デフェンシン (HBD) はこれまで、皮膚や口腔粘膜上皮に存在し感染や炎症を起こした際に発現量が増加することが確認されており、生体防御の役割を担っていると言われている。また、HBD は数種類のサブタイプを有しておりその中の一つである HBD-1 と-2 は唾液中に含まれ、さらに HBD-1 は唾液腺中の導管上皮細胞に局限して発現していることが報告されている。我々は、シェーグレン症候群が唾液腺に炎症をきたす疾患であること、そして HBD が炎症を起こした組織において発現していることに着目し、もともと正常唾液腺中に発現している HBD はシェーグレン症候群に罹患した際には発現量がさらに増加しているのではないかと考え、シェーグレン症候群と正常唾液腺中における HBD の発現パターンを免疫組織科学的に比較した。その結果、我々はシェーグレン症候群患者の唾液腺と正常唾液腺における HBD の発現パターンの違いを発見することができた。この結果はこれまで困難とされてきたシェーグレン症候群の早期診断に活用できる可能性を示唆している。

### <材料と方法>

材料：岡山大学病院口腔外科および広島市民病院歯科を受診し、診断・治療のために摘出されたシェーグレン症候群患者 20 名（男性 3 名、女性 17 名、平均年齢  $56.2 \pm 11.5$  歳）の口唇腺および粘液嚢胞患者 20 名（男性 8 名、女性 12 名、平均年齢  $31.5 \pm 15.6$  歳）の粘液嚢胞周囲の口唇腺を使用。摘出された組織は 10%ホルマリンにて固定後、常法にてパラプラスチック包埋し、 $7\mu\text{m}$  に薄切し連続切片を作成した。

方法：抗 HBD-1, -2, -3 および involucrin 抗体を用いて免疫染色を行い DAB 発色後に顕微鏡にて観察した。材料として用いた 40 例を軽度口腔乾燥症群、重度口腔乾燥症群、一次性シェーグレン症候群、二次性シェーグレン症候群および対照群に分類し、HBD の発現パターンの違いを比較検討した。

### <結果>

- 1：HBD-1 および-2 は唾液腺中の導管上皮に限局して発現しており、HBD-3 は唾液腺中に発現していないもしくは発現量が極めて少ない。
- 2：HBD-1 および-2 はシェーグレン症候群患者の唾液腺中ではともに発現量が減少する。特に HBD-2 は HBD-1 よりも著明に減少する。
- 3：シェーグレン症候群患者の中でも唾液分泌量の少ない患者ほど唾液腺中の HBD-1 および-2 の発現量は減少する。
- 4：シェーグレン症候群患者の中で慢性関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併していない一次性シェーグレン症候群患者と合併している二次性シェーグレン症候群患者における HBD-1 および-2 の発現量には有意差はない。
- 5：病理組織学的にシェーグレン症候群初期の時期において HBD-1 および-2 は減少しており、中でも HBD-2 は著明に発現が減少している。

### <考察>

唾液腺中においては HBD-1 および-2 は恒常的に発現しておりこれまでに発現が観察されている皮膚や粘膜などの他組織とは全く異なる特殊な発現パターンであることが明らかになった。また、病理組織学的に導管周囲へのリンパ球浸潤が観察されるより早い時期に HBD-1 および-2 の発現量は減少しており、特に HBD-2 はシェーグレン症候群のごく初期の時期にすでに発現の減少が起こっている可能性が高い。今回の研究結果から HBD-1 および-2 の遺伝子がシェーグレン症候群罹患後の極めて早い時期に減少している可能性があり、今後これらの遺伝子の発現パターンを解明することでシェーグレン症候群を早期にかつ正確に診断できる手法を確立できる可能性がある。

## 論文審査結果の要旨

代表的な自己免疫疾患であるシェーグレン症候群は、罹患すると唾液腺や涙腺などの外分泌腺に炎症を引き起こし、その結果として口や目の乾燥症状を引き起こす。現在、本疾患の原因は明らかにされておらず、診断が複雑で治療は対症療法であるのが現状である。

一方、上皮由来の抗菌ペプチドの一種であるヒト $\beta$ デフェンシン（HBD）は、皮膚や口腔粘膜などの上皮に存在し、感染や炎症の存在時に産生が増加して生体防御の役割を担うことが知られている。HBDのサブタイプであるHBD-1およびHBD-2は唾液中に含まれており、特にHBD-1は正常な唾液腺の導管上皮に恒常的に発現していることが確認されている。

そこで本研究では、唾液腺に炎症をきたすシェーグレン症候群に罹患した場合、口唇腺におけるHBDの局在が増加しているのではないかと仮説を立て、シェーグレン症候群患者の口唇腺と正常口唇腺におけるHBDの産生状態を比較した。その結果は仮説とは全く逆であった。HBD-1およびHBD-2の口唇腺内の産生量は減少しており、さらにHBD-2はHBD-1より早い時期に減少している可能性が示唆された。

本研究の結果から、口唇腺中におけるHBD-1およびHBD-2の産生状態は、炎症時の皮膚や粘膜などの他組織とは逆の状態となり、さらにHBD-2はシェーグレン症候群の軽症時から減少し始めている可能性が示唆された。

本研究は、シェーグレン症候群患者の口唇腺におけるHBDの産生状態の特徴を示したものである。本研究の成果は、今後の研究に発展し、シェーグレン症候群の病態の理解に貢献できる。

以上のことから、本申請論文は博士（歯学）の学位論文に値する。